

⑤1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Int. Cl.:

A 61 l, 13/00

C 07 c, 153/00; A 61 k, 27/00;

C 07 c, 149/24; C 07 d, 91/24;

C 07 d, 49/36

C 07 d, 55/56;

C 07 d, 85/54

Deutsche Kl.:

30 i, 3

12 o, 23/03; 30 h, 2/36;

12 q, 6/01; 12 p, 4/01;

12 p, 9

12 p, 10/05;

12 p, 10/01

⑩

⑪

Offenlegungsschrift 2210 230

⑪

Aktenzeichen: P 22 10 230.3

⑪

Anmeldetag: 3. März 1972

⑪

Offenlegungstag: 6. September 1973

Ausstellungspriorität: —

⑪

Unionspriorität

⑪

Datum: —

⑪

Land: —

⑪

Aktenzeichen: —

⑪

Bezeichnung: Verwendung bestimmter Thioäther als antimikrobielle und zytostatische Mittel

⑪

Zusatz zu: —

⑪

Ausscheidung aus: —

⑪

Anmelder: Kolmar Laboratories Inc., Port Jervis, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Rasper, J., Dipl.-Ing. Dr., Patentanwalt, 6200 Wiesbaden

⑪

Als Erfinder benannt: Antrag auf Nichtnennung

DT 2210230

DR. JOACHIM RASPER
PATENTANWALT

62 WITTSBADEN
Emser Straße 26 A
Telefon (06124) 300065

2210230

Kol 217

Kolmar Laboratories Inc.
Port Jervis, N.Y., V.St.A.

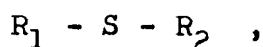
Verwendung bestimmter Thioäther als antimikrobielle und
zytostatische Mittel.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Mittel zur Abtötung und Wachstumshemmung von Mikroorganismen und zur Wachstumshemmung von Krebszellen. In pharmazeutischen und kosmetischen Präparaten sowie im Pflanzen- und Holzschutz verwendet man zur Wachstumshemmung und zur Abtötung von Mikroorganismen z.B. Phenole, Kresole, Derivate der Benzoesäure, halogenierte aromatische Verbindungen, Chinolin-derivate usw.. Detergentien aus dem Bereiche der Paraffinkettensalze und Invertseifen werden ebenfalls zu diesen Zwecken benutzt. Alle diese Verbindungen sind zwar aggressiv gegenüber Mikroorganismen; cytotoxische Effekte solcher Verbindungen können aber auch gegenüber gesundem menschlichen Gewebe auftreten. Daher ist es erwünscht, weitere Verbindungen in die Hand zu bekommen, deren antimikrobielle Wirkung stärker differenziert werden kann und deren cytotoxische Wirkungen allgemein auch gegenüber erkrankten mensch-

309836/1230

lichen und tierischen Zellen ausgenutzt werden können, ohne daß die gesunden Zellen geschädigt werden.

Es wurde nun gefunden, daß Thioäther der allgemeinen Formel



in welcher R_1 ein höherer Alkylrest und R_2 ein polarer, hydrophiler Rest ist, bakteriostatische, fungistatische und ganz allgemein zytostatische Wirkungen aufweisen und daher als antimikrobielle und zytostatische Mittel eingesetzt werden können.

Der Alkylrest R_1 soll mindestens 5 und höchstens 30 Kohlenstoffatome aufweisen. Die Kohlenstoffkette kann normal oder verzweigt sein. Im letzteren Falle können als seitenständige Reste, z.B. die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl-Gruppe etc. vorliegen. Die Alkylreste R_1 können auch endständig oder seitenständig zum Ring geschlossen sein, so daß sie z.B. auch den Benzyl-, Phenäthyl-, Phenylpropyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexyl-Rest enthalten können.

Die andere an den Schwefel gebundene Komponente, der Rest R_2 , besitzt als polare Gruppe z.B. Carboxyl-, Amino-, Imino-, Hydroxyl-Gruppen, tertiäre und quarternäre N-Atome, Sulfonsäure- und Phosphatreste. Für den Rest R_2 kommen somit in Frage: gesättigte oder ungesättigte aliphatische Carbonsäuren, Aminosäuren, Oxo- und Hydroxysäuren, cyclisch oder aliphatisch-cyclisch substituierte Carbon -

säuren, sowie die entsprechenden Alkohole, Aldehyde und Ketone. Als Ringe können neben dem Phenyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentyl-Rest auch z.B. der Pyridin-, Pyrimidin-, Pyrrol-, Pyrrolidin-, Furan-, Imidazol-, Thiazol-, Thiazolin-, Thiazolidin-, Oxdiazol-, Triazol-, Tetrazol-Ring in dem Rest R_2 enthalten sein.

Zur Synthese der neuen Verbindungen kann man sich herkömmlicher Verfahren bedienen. So kann man ein Alkylhalogenid mit dem Mercaptan oder Mercaptid der gewünschten polaren Komponente umsetzen. Enthält diese, wie z.B. im Falle des Cysteins, eine reaktionsfähige Aminogruppe, so kann es zur Ausbildung eines Thiazolidinringes kommen. Hierzu ist es jedoch erforderlich, daß die Alkylkomponente als Oxo-Verbindung, z.B. als Aldehyd, eingesetzt wird. Man kann auch die Alkyl-Komponente als Mercaptan oder Thioalkohol anbieten und die polare Komponente als Halogenid einsetzen.

Die dargestellten Alkylthioäther haben Tensid-Charakter. Sie setzen die Oberflächenspannung des Wassers herab.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben, wie bereits erwähnt, fungistatische Eigenschaften. Sie hemmen z.B. das Wachstum von pathogenen Dermatophyten. Ihre antibakteriellen Eigenschaften erstrecken sich ebenfalls auf nicht-pathogene und auf pathogene Bakterien. Einige der Alkylthioäther besitzen auch wachstumshemmende Eigenschaften gegenüber Krebszellen.

Typische Verbindungen der allgemeinen Formel $R_1 - S - R_2$, in welcher R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung ha-

ben, wurden auf ihre Wirksamkeit gegenüber *Aspergillus Niger*, *Escherichia Coli* und *Saccharomyces* getestet. Das Untersuchungsverfahren ist nachstehend beschrieben

Untersuchungsverfahren:

100 ml sterilisierte, klare Bouillon werden mit 1 Öse des Testorganismus geimpft und für 24 Stunden bei 37,5°C bebrütet.

Nach dieser Zeit werden 10 ml von dieser bebrüteten Bouillon entnommen und in ein steriles Reagenzglas gegeben; man versetzt diese Bouillon dann mit 1 ml 10 %-iger Lösung der zu untersuchenden Substanz.

Nach a) 30 sec. b) 1 min. c) 2 min. d) 3 min. e) 4 min.
f) 5 min. g) 10 min. h) 15 min. i) 20 min.
k) 25 min. l) 30 min. m) 1 Std. n) 24 Std.

entnimmt man von der bebrüteten Nährbouillon, die jetzt 1 % von der zu untersuchenden Substanz enthält, eine Öse voll und überträgt diese jeweils in ein Reagenzglas, welches 10 ml sterilisierte Bouillon enthält. Anschließend bebrütet man diese insgesamt 48 Std. bei 37,5°C. Beobachtet wird jeweils nach 24 Std. und 48 Std.

Wachstum ist erfolgt, wenn bei Verwendung der Testorganismen *E. Coli* und *Saccharomyces* die Bouillon getrübt ist, und bei *Aspergillus Niger* in der Bouillon weiße Flöckchen enthalten sind.

Für *E. Coli* und *Aspergillus Niger* wurde Nährbouillon Merck Nr. 5443 und für *Saccharomyces* Malzextrakt-Bouillon Merck Nr. 5397 verwendet.

Nachstehend sind die Versuchsergebnisse, die mit typischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung und typischen Mikroorganismen erhalten wurden, zusammengefaßt:

Testorganismus Saccharomyces

<u>Einwirkungszeit auf beimpfte Bouillon</u>														
Substanz	Bebrü- tungs- zeit	30 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	1 Std.	24 Std.
2-N-Heptyl-mercapto- imidazol-hydrochlorid	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
2-N-Octyl-mercapto- imidazol-hydrochlorid	24 Std.	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-N-Nonyl-mercapto- imidazol-hydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 Decylmercapto- imidazol-hydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-(2 Äthylhexyl-mercap- toimidazol-hydro- chlorid)	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fortsetzung:

Testorganismus Saccharomyces

Einwirkungszeit auf beimpfte Bouillon

Substanz	Bebrütungszeit	30 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	1 Std.	24 Std.
2-(3,7-Dimethyl-octyl-mercaptoimidazol-hydrochlorid)	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenol	24 Std.	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	ganz schwach	ganz schwach	-	-	-	-	-
HCl PH 2	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- 7 -

+ = Wachstum;
- = kein Wachstum.

Testorganismus Escherichia Coli

Einwirkungszeit auf beimpfte Bouillon

Substanz	Bebrü- tungs- zeit	30 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	1 Std.	24 Std.
2-N-heptyl-mercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-N-octylmercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-N-nonylmercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-Decyl-mercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-Äthyl-hexylmercap- to-imidazolhydro- chlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-(3,7-Dimethyl- octyl-mercapto - imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fortsetzung:

Testorganismus Escherichia Coli

Einwirkungszeit auf beimpfte Bouillon

Substanz	Bebrütungszeit	30	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	1	24
		sec.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	Std.	Std.
Phenol	24 Std.	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
HCl PH 2	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum ;
- = kein Wachstum .

Testorganismus Aspergillus Niger

Einwirkungszeit auf beimpfte Bouillon

Substanz	Bebrü- tungs- zeit	30 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	1 Std.	24 Std.
2-N-heptyl-mercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-N-octyl-mercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-N-nonyl-mercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-Decyl-mercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-Äthylhexyl-mercapto- imidazolhydrochlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2(3,7-Dimethyl-oc- tyl-mercapto-hydro- chlorid	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fortsetzung:Testorganismus Aspergillus NigerEinwirkungszeit auf beimpfte Bouillon

Substanz	Bebrü- tungs- zeit	30	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	1	24
		sec.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	Std.
Phenol	24 Std.	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCl PH 2	24 Std.	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
	48 Std.	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+

- 11 -

+ = Wachstum ;

- = kein Wachstum .

Testorganismus Aspergillus Niger

Substanz	Bebrü- tungs- zeit	Einwirkungszeit auf beimpfte Bouillon												
		30 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	1 Std.	24 Std.
6-N-pentyl-mercaptopurin	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6-N-hexyl-mercaptopurin	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-
S-heptyl-N-acetylcystein	24 Std.	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S-nonyl-N-acetylcystein	24 Std.	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
S-decyl-N-acetylcystein	24 Std.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Phenol	24 Std.	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50 % Propanol in Wasser	0,1 ml auf 1 ml beimpfte Bouillon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Testorganismus Saccharomyces

Einwirkungszeit auf beimpfte Bouillon														
Substanz	Bebrütungszeit	30 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	1 Std.	24 Std.
6-N-pentyl-mercaptopurin	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
6-N-hexyl-mercaptopurin	24 Std.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S-heptyl-N-acetylcystein	24 Std.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-
S-nonyl-N-acetylcystein	24 Std.	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
S-decyl-N-acetylcystein	24 Std.	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Phenol	24 Std.	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
50 % Propanol in Wasser	0,1 ml auf 1 ml beimpfte Bouillon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Testorganismus Escherichia Coli

Einwirkungszeit auf beimpfte Bouillon.

Substanz	Bebrü- tungs- zeit	30 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	1 Std.	24 Std.
6-N-pentyl-mercapto- purin	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6-N-hexyl-mercap- to-purin	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
S-heptyl-N-acetyl- cystein	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S-nonyl-N-acetyl- cystein	24 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 Std.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S-decyl-N-acetyl- cystein	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Phenol	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
50 % Pro- 0,1 ml panol in auf 1 ml Wasser beimpfte Bouillon	24 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- 14 -

2210230

Fortsetzung:Testorganismus Escherichia ColiEinwirkungszeit auf beimpfte Bouillon

Substanz	Bebrütungszeit	30 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.	1 Std.	24 Std.
50 % Propanol in Wasser	0,1 ml auf 1 ml beimpfte Bouillon	48 Std.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- 15 -

2210230

- 16 -

Nachfolgend werden einige Beispiele für die Herstellung von erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel $R_1 - S - R_2$ beschrieben.

309836/1230

Beispiel 1: \triangle 10-Undecylen-thioglykolsäure.

Eine Lösung von 0,5 Mol Thioglykolsäure in 50-proz. Äthanol wird mit 0,5 Mol 2-n Äthanol. NaOH versetzt. Danach gibt man 0,5 Mol \triangle 10-Undecen-Brom-1 hinzu und hält das Gemisch 8 Stdn. bei 50° unter ständigem Rühren. Man engt im Vakuum ein, filtriert vom Natriumbromid ab und läßt in der Kälte die Undecylen-thioglykolsäure auskristallisieren. Aus Alkohol/Aceton kann umkristallisiert werden. Schmp. 55° .

Beispiel 2:2-n-Heptyl-thiazolidin-4-carbonsäure.

Man löst 12,8 g n-Octylaldehyd in Äthanol und gibt die Lösung in eine wässrig-äthanolische (1 : 1) Lösung von 15,7 g Cystein-hydrochlorid und 10 g Kaliumacetat. Man rührt 12 Stdn. bei 30°, trennt die beim Abkühlen entstehenden Kristalle ab und kristallisiert aus Äthanol um. Schmp. 159-161° .

Beispiel 3:2-(Pyridin-4)-thiazolidin-4-carbonsäure.

31,4 g Cystein-hydrochlorid und 20 g Kaliumacetat werden in Wasser gelöst und 21,4 g Pyridin-4-aldehyd hinzu-

gegeben. Man rührt 5 Std. bei Zimmertemperatur und läßt nach und nach Äthanol zufließen bis zum Auftreten eines Niederschlages. Nach Beendigung der Niederschlagsbildung und Stehenlassen im Kühlschrank wird aus Äthanol um - kristallisiert. Schmp. 164-166° .

Beispiel 4:

S-(3,7-Dimethyl-octyl)-cystein-hydrochlorid.

Man gibt 110 g Tetrahydrogeranylbromid in eine Lösung von 12,1 g Cystein-hydrochlorid und 4 g NaOH in 400 ml Äthanol. Unter Durchleiten von Stickstoff und ständigem Rühren bleibt die Mischung 24 Std. bei 30°. Danach filtriert man ab, säuert mit Salzsäure an, destilliert den Äthanol i.V. ab und nimmt den Rückstand im Eisessig auf. Im Kühlschrank fallen Kristalle aus, die aus Äthanol/Essig-ester umkristallisiert werden. Schmp. 191-193° .

Beispiel 5:

S-(3,7-Dimethyl-octyl)-N-acetyl-cystein.

Von dem in Beispiel 4 erhaltenen Produkt löst man 15 g in 200 ml Eisessig und gibt 5,1 g Essigsäureanhydrid hinzu. Man hält das Gemisch 2 Std. bei 100°, destilliert die Essigsäure i.V. ab und kristallisiert den öligen Rückstand aus 50-proz. Essigsäure. Schmelzpunkt des S-Tetrahydrogeranyl-N-acetyl-cysteins : 104-105°.

Beispiel 6:2-Oleylmercapto-imidazol-hydrochlorid.

Man löst 10 g (0,1 Mol) 2-Mercapto-imidazol in 100 ml Äthanol und fügt eine Lösung von 0,1 Mol Δ 9-Octadecen-1-Brom hinzu. Das Gemisch hält man 12 Std. bei 50°, destilliert den Äthanol ab, neutralisiert den Rückstand mit 20-proz. KHCO_3 -Lösung und extrahiert mit Äther. Der Äther-rückstand wird mit verd. Salzsäure behandelt, das ausgefallene Reaktionsprodukt abgetrennt und aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 110-112°.

Beispiel 7:2-Cyclohexylmethylmercapto-imidazol-hydrochlorid.

5 g Imidazolthion(2) und 8,9 g Cyclohexylmethyl -bromid werden in 100 ml Pyridin 4 Std. auf 80° erwärmt. Das Pyridin wird i.V. entfernt, der Rückstand mit 20-proz. K_2CO_3 -Lösung bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Die festen Anteile werden abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Man löst in verd. Salzsäure und engt im Vakuum ein. Die entstandenen Kristalle werden aus Aceton/Äther umkristallisiert. Schmp. 144°.

Beispiel 8:2-(p-Nitro-benzylmercapto)-imidazol-hydrochlorid.

10 g 2-Mercapto-imidazol werden in 50 ml Pyridin gelöst, 16,4 g p-Nitro-benzylchlorid werden zugesetzt, und nach 2 Std. wird i.V. zur Trockne eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man Kristalle vom Schmelzpunkt 164-165°.

Beispiel 9:

2,4-Dihydroxy-pyrimidinyl-5-methyl-mercapto-octan.

Man stellt zunächst aus Uracil und Formaldehyd 5-Hydroxymethyl-uracil dar. Von dieser Verbindung und von Octyl-mercapto-(1) werden äquimolare Mengen in Äthanol gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Man hält drei Std. bei 78° unter Rückfluß, dampft mehrfach unter Zugabe von Wasser ein und kristallisiert den Rückstand aus wässrigem Äthanol. Schmp. 202°.

Beispiel 10:

5-Benzylmercapto-tetrazol-1,2,3,4.

Benzylchlorid und Thiosemicarbazid werden im äquimolaren Verhältnis in Äthanol gelöst und 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der Alkohol wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung des S-Benzyl-thiosemicarbazids wird auf 0° abgekühlt und langsam mit der äquimolaren Menge Natriumnitrit versetzt. Danach

gibt man Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion hinzu und kristallisiert das ausgefallene Tetrazolderivat aus Wasser um. Schmp. 131-133⁰ .

Beispiel 11:

5-Cyclohexyl-methylmercapto-tetrazol-1,2,3,4 .

Cyclohexylmethylbromid und Thiosemicarbazid werden im äquimolaren Verhältnis in Äthanol gelöst und 6 Std. im siedenden Äthanol belassen. Der Ansatz wird wie in Beispiel 10 beschrieben, weiter verarbeitet. Schmelzpunkt des Tetrazolderivates : 140 - 141⁰ .

Beispiel 12:

2-(p-Nitrobenzylmercapto)-5-methyl-oxdiazol-1,3,4.

Man stellt nach den Angaben der Literatur zunächst aus Essigsäurehydrazid und Thiophosgen das 2-Mercapto-5-methyl-oxdiazol-1,3,4 dar; Schmp. 78⁰. Dann löst man äquimolare Mengen dieser Verbindung und von p-Nitrobenzylchlorid in Äthanol. Man bringt die Mischung zum Sieden und tropft langsam die berechnete Menge Äthanol. KOH hinzu. Nach 3 Std. wird abgekühlt und das ausgeschiedene KCl abfiltriert. Nach Abdestillieren des Äthanol wird der Rückstand aus Dioxan/Essigester kristallisiert. Schmp. 152-154⁰ .

Patentansprüche:

1. Verwendung von Thioäthern der allgemeinen Formel $R_1 - S - R_2$, in welcher R_1 ein normaler oder verzweigter aliphatischer oder aliphatisch /cyclischer Alkylrest mit 5 bis 30 Kohlenstoffatomen und R_2 eine polare, hydrophile Gruppe ist, als antimikrobielle und zytostatische Mittel.

2. Verwendung von Thioäthern nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R_2 eine gesättigte oder ungesättigte aliphatische Carbonsäure, Aminosäure, Oxo- oder Hydroxycarbonsäure, cyclisch oder aliphatisch/cyclisch-substituierte Carbonsäure, oder der entsprechende Alkohol, Aldehyd oder das Keton einer solchen Säure ist.